

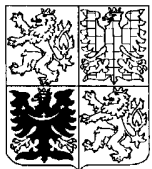
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2221

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9726695**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/03785**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/31068**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 D 217/02

C 07 D 217/04

C 07 D 217/06

C 07 D 409/12

A 61 K 31/47

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Bentford, GB;

(72) Původce:

Coulton Steven, Harlow, GB;

Porter Roderick Alan, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

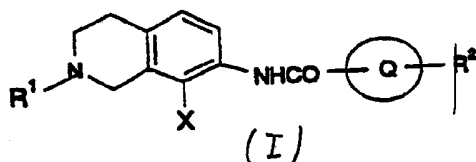
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované deriváty isochinolinu a jejich
použití jako antikonvulziva**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Q je monocyklický nebo bicyklický arylový nebo heteroarylový kruh, mají antikonvulzivní účinky a jsou tedy vhodné k léčbě specifických poruch.



28.08.00

2000-2227

- 1 -

Substituované deriváty isochinolinu a jejich použití jako antikonvulziva

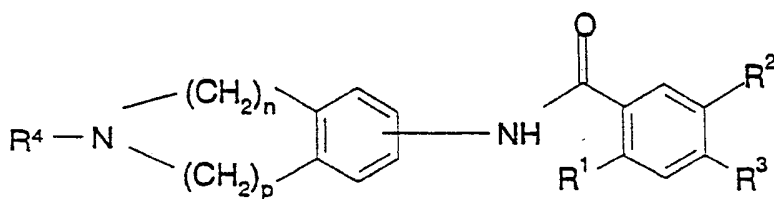
Oblast techniky

Tento vynález se týká nových sloučenin, způsobů jejich přípravy a jejich použití jako léčivých látek.

Dosavadní stav techniky

US patent č. 4 022 900 (Marion) popisuje benza-
midotetrahydroisochinoliny, které mají antihypertenzivní a
vazodilatační vlastnosti.

WO 97/48683 (SmithKline Beecham) zveřejňuje, že
benzamidové sloučeniny obecného vzorce (A) uvedeného níže
mají antikonvulzivní účinky, a jsou proto považovány za
vhodné k léčbě a/nebo prevenci úzkosti, manie a příbuzných
depresivních poruch.



(A)

ve kterém

n a p jsou nezávisle celá čísla od 1 do 4 a (n+p) je
od 2 do 5,

R¹ je alkyl-O-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

R² je vodík, halogen, CN, N₃, trifluoromethyl-diazirinylová skupina, skupina vzorce CF₃-, skupina vzorce CF₃O-, skupina vzorce CF₃S-, skupina vzorce CF₃CO-, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-O-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-CO-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkyl-CO-skupina s 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části, cykloalkylalkyl-CO-skupina s 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylová skupina, fenoxyskupina, benzyloxyskupina, benzoylová skupina, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-S-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-SO₂-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, (alkyl)₂NSO₂-skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo alkyl-NHSO₂-skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ je vodík, halogen, NO₂, CN, N₃, difluormethyl-diazirinylová skupina, alkyl-O-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-S-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkenylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, skupina vzorce CF₃CO-, alkyl-CO-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

cykloalkyl-CO-skupina s 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části, cykloalkylalkyl-CO-skupina s 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylová skupina, fenoxyskupina, benzyloxyskupina, benzoylová skupina, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo skupina vzorce $-NR^5R^6$,

ve které R^5 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^6 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, skupina vzorce $CHO-$, $-CO_2$ -alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo $-CO$ -alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

R^4 je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

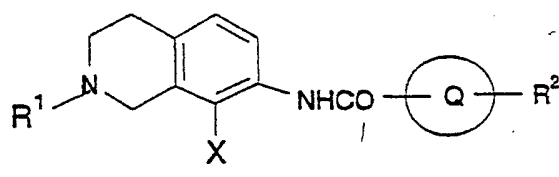
a také sloučeniny N-(7-jod-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-methoxybenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-methoxybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl)-5-benzoyl-2-methoxybenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl)-2-methoxy-4-trifluormethyldiazirinylnylbenzamid, N-(5-jod-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-2-methoxy-5-trifluormethyldiazirinylnylbenzamid, N-(7-jod-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-yl)-2-methoxy-5-trifluormethyldiazirinylnylbenzamid a N-(8-fluor-2-methyl-1,2,3,4-

-tetrahydroisochinolin-5-yl)-4-terc.-butyl-2-methoxybenzamid.

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě nalezeno, že tetrahydroisochinolinylkarboxamidové sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce (I) mají antikonvulzivní účinky a jsou proto považovány za užitečné v léčbě a/nebo prevenci úzkosti, manie, deprese, panických poruch a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny, poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob, jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulsivních poruch (OCD), neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiálního rytmu, nespavosti a narkolepsie), tiků (například syndromu Gilles de la Tourette), úrazových poškození mozku, tinitu, neuralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatické bolesti, bolesti zubů, nádorové bolesti, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodysthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti (spasticity), poruch funkce temporomandibulárního kloubu a amyotrofické laterální sklerózy (ALS).

Tento vynález tudíž poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl:



ve kterém

Q je monocyklický nebo bicyklický arylový nebo heteroarylový kruh,

R¹ je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (popřípadě substituovaná hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku), alkenylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-CO-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, formyl, skupina vzorce CF₃CO- nebo alkyl-SO₂-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

R² je vodík nebo až tři substituenty vybrané z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, skupiny vzorce CF₃O-, skupiny vzorce CF₃S-, skupiny vzorce CF₃CO-, trifluormethyl diazirinylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-O-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-CO-skupiny s 1 až 6

atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkyl-O-skupiny s 3 až 6 atomy uhlíku, cycloalkyl-CO-skupiny s 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části, cykloalkylalkyl-O-skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylalkyl-CO-skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylové skupiny, fenoxyskupiny, benzyloxyskupiny, benzoxylové skupiny, fenylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-S-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-SO₂-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, (alkyl)₂-NSO₂-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-NHSO₂-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, (alkyl)₂NCO-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-NHCO-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo skupiny vzorce CONH₂-, CF₃SO₂, alkenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupina vzorce -NR³R⁴,

ve které R³ je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a

R⁴ je vodík, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, -CO₂-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo -CO-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

nebo dvě R² skupiny spolu tvořící karbocyklický

kruh, který je nasycený nebo nenasycený a nesubstituován nebo substituován hydroxylovou skupinou nebo oxoskupinou, a

- X je halogen, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, případně substituovaná fenylem.

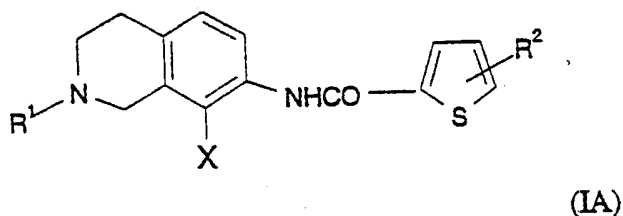
Pokud sloučeniny podle tohoto vynálezu mají chirální centra a jako takové mohou existovat v různých enantiomerních formách, pokrývá předložený vynález každou enantiomerní formu a jejich směs včetně diastereomerů a racemátů. Alkenylové sloučeniny existují jako geometrické isomery a předložený vynález pokrývá každou isomerní formu a jejich směsi.

Kruhový systém Q je typicky případně substituovaný fenyl nebo případně substituovaný thiofenyl. Pokud dvě skupiny R^2 tvoří karbocyklický kruh, ten je typicky 5- až 7-členný, takže Q může být naftalenový nebo indanový nebo indanonový kruhový systém.

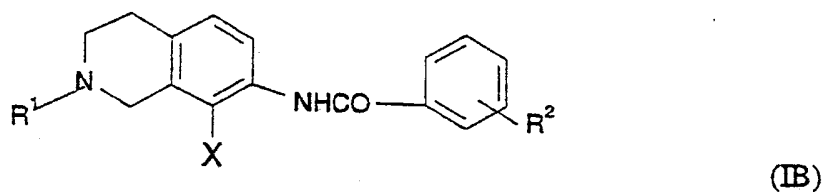
V obecném vzorci (I) alkylové skupiny, včetně alkylových skupin, které jsou součástí jiných částí, jako alkoxy skupina či acylová skupina, mohou mít řetězce přímé nebo rozvětvené. Fenylové skupiny, včetně fenylových skupin, které jsou součástí jiných částí, v R^2 mohou být popřípadě substituovány jednou nebo vícekrát nezávisle vybranými substituenty zvolenými z halogenu nebo alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy

uhlíku v alkylové části. Vhodné cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku zahrnují cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu a cyklohexylovou skupinu. Vhodné halogenové substituenty zahrnují fluor, chlor, jod a brom.

Vhodnou skupinou sloučenin podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (IA)



přičemž další vhodnou skupinou jsou sloučeniny obecného vzorce (IB)



Vhodná skupina sloučenin obecného vzorce (I) má

R¹ jako vodík, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, hydroxyethylovou skupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, trifluor-acetylovou skupinu nebo methansulfonylovou skupinu,

R² jako vodík nebo jednu či více skupin zahrnujících methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isopropylovou skupinu, terc.-butylovou sku-

pinu, fenylovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, isopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu, cyklopropylmethoxyskupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, aminoskupinu, acetylaminoskupinu, nitroskupinu, azidoskupinu, kyanoskupinu, brom, chlor, fluor, jod, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, pivaloylovou skupinu, isobutyroylovou skupinu, benzoylovou skupinu, jodbenzoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, perfluorethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu, trifluoracetylovou skupinu, trifluormethyldiazirinylovou skupinu, methansulfonylovou skupinu, n-propylsulfonylovou skupinu, isopropylsulfonylovou skupinu a dimethylsulfamoylovou skupinu a skupinu CF_3SO_2 nebo

dvě skupiny R^2 tvoří benzenový, cyklopentanový nebo cyklopentanonový kruh,

X jako methylovou skupinu, ethylovou skupinu, chlor, brom, jod, fluor nebo fenylethenylovou skupinu.

Výhodné skupiny sloučenin obecného vzorce (I)

mají:

R^1 jako vodík, methylovou skupinu, hydroxyethylovou skupinu, formylovou skupinu nebo trifluoracetylovou skupinu,

R^2 jako vodík nebo jednu či více methylových skupin, ethylových skupin, isopropylových skupin, methoxyskupin, ethoxyskupin, isopropoxyskupin, acetylových skupin, propionylových skupin, pivaloylových skupin, kyanoskupin, atom bromu, chloru, fluoru, jodu nebo

trifluormethylových skupin,

X jako methylovou skupinu, ethylovou skupinu, chlor nebo brom.

Ve zvláštní třídě sloučenin obecného vzorce (I), vhodných jako mechanistické sondy, jsou skupiny R² fotolabilními skupinami, jako je skupina N₃, benzoylová skupina a trifluormethyldiaziridinylová skupina. Do substituentu R mohou být také začleněny radioaktivně značené atomy, jako je ¹²⁵I, ve vhodných polohách může být umístěn ³H.

Příklady sloučenin obecného vzorce (I) jsou:

N-(8-chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamid,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-bromo-4-ethoxybenzamid,

N-(8-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamid,

N-(8-chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

28.08.00

- 11 -

N-(8-brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-brom-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(2-formyl-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-ethyl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-ethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-chlor-2-methansulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-styryl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-
-3-trifluormethylbenzamid,

hydrochlorid N-(8-styryl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-
-7-yl)-3-acetyl-4-ethoxybenzamid,

N-(8-brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-
-ethoxybenzamid,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-fluor-4-
-methoxybenzamid,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-
-ethoxybenzamid,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-
-methoxybenzamid,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-
-ethoxybenzamid a

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-
-isopropoxybenzamid.

Syntetizované sloučeniny jsou často ve formě soli, jako je hydrochlorid nebo trifluoracetat, přičemž takové soli tvoří součást tohoto vynálezu. Takové soli mohou být použity k přípravě farmaceuticky přijatelných solí. Sloučeniny a jejich soli mohou být získány jako solváty, jako jsou hydráty, a tyto také tvoří součást tohoto

vynálezu.

Shora uvedené sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli, zvláště hydrochlorid, a farmaceuticky přijatelné solváty, zvláště hydráty, tvoří výhodný aspekt tohoto vynálezu.

Savcům mohou být takovéto sloučeniny podávány perorálně, parenterálně, sublinguálně, nasálně, rektálně, topicky nebo transdermálně.

Množství účinné při léčbě shora popsaných poruch závisí na obvyklých faktorech jako jsou podstata a závažnost léčených poruch a hmotnost savce. Jednotlivá dávka nicméně obvykle obsahuje 1 až 1000 mg, vhodně 1 až 500 mg, například množství v rozmezí od 2 do 400 mg, jako 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 a 400 mg aktivní sloučeniny. Jednotkové dávky budou obvykle podávány jedenkrát či vícekrát denně, například 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6-krát denně, obvykleji 1- až 4-krát denně tak, že celková denní dávka bude u dospělého o hmotnosti 70 kg normálně v rozmezí od 1 do 1000 mg, například od 1 do 500 mg, což je v rozmezí přibližně od 0,01 do 15 mg/kg za den, obvykleji pak od 0,1 do 6 mg/kg za den, například od 1 do 6 mg/kg za den.

Je výrazně výhodné, když se sloučenina obecného vzorce (I) podává ve formě přípravku v jednotkové dávce, jako jsou jednotkové dávky orálního, včetně sublinguálního, rektálního, topického nebo parenterálního (zvláště intravenózního) přípravku.

Takovéto přípravky jsou připravovány smícháním

a jsou vhodně upraveny pro orální nebo parenterální podání, a jako takové mohou existovat ve formě tablet, tobolek, orálních tekutých přípravků, prášků, granulí, pastilek, prášků k rekonstituci, injekčních a infuzních roztoků nebo suspenzí nebo čípků. Výhodné jsou orálně podávané přípravky, zejména tvarované orální přípravky, protože jsou pro obecné použití pohodlnější.

Tablety a tobolky pro orální podání se obvykle předkládají jako jednotkové dávky a obsahují běžné pomocné látky, jako pojiva, plniva, ředidla, tabletovací látky, mazadla, rozvolňovadla, barviva, příchutě a zvlhčovací látky. Tablety mohou být potaženy způsoby dobře známými v oboru. Vhodná plniva zahrnují celulózu, mannitol, laktózu a jiné podobné látky. Vhodná rozvolňovadla zahrnují škrob, polyvinylpyrrolidon a deriváty škrobu, jako natriumglykolat škrobu. Vhodné lubrikanty zahrnují například stearat hořečnatý. Vhodné farmaceuticky přijatelné zvlhčovací látky zahrnují laurylsulfat sodný.

Tyto pevné orální přípravky mohou být připraveny běžnými postupy mísení, plnění, tabletování nebo podobně. K distribuci aktivní látky v přípravcích, ve kterých se využívají velká množství plniv, mohou být použity postupy opakovaného mísení. Takové postupy jsou samozřejmě v oboru běžné.

Orální kapalné přípravky mohou být například ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou existovat ve formě suchého produktu určeného před použitím k rekonstituci vodou nebo jiným vhodným vehikulem. Takové kapalné přípravky mohou obsahovat běžná aditiva jako jsou suspendační činidla, na-

příklad sorbitol, sirup, methylcelulosa, želatina, hydroxyethylcelulosa, karboxymethylcelulosa, gel stearátu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky, emulgátory, například lecitin, sorbitanmonooleat nebo arabskou gumu, nevodná vehikula (která mohou zahrnovat jedlé oleje), například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery olejů, jako jsou estery glycerinu, propylenglykolu nebo ethylalkoholu, konzervační látky, například methyl-p-hydroxybenzoat nebo propyl-p-hydroxybenzoat nebo kyselina sorbová, a pokud je nutné, běžné příchutě a barviva. Orální léčivé formulace zahrnují rovněž běžné formy s pozvolným uvolňováním, jako jsou tablety nebo granule opatřené enterálním potahem.

Tekuté formy s jednotkovou dávkou k parenterálnímu podání se připraví tak, že obsahují sloučeninu a sterilní vehikulum. Sloučenina může být v závislosti na vehikulu a koncentraci buď suspendována nebo rozpuštěna. Parenterální roztoky jsou obvykle připravovány rozpuštěním sloučeniny ve vehikulu a filtrační sterilizací a následně plněním do vhodných lahviček nebo ampulí a uzavřením. Je výhodné rozpustit ve vehikulu rovněž pomocné látky, jako jsou lokální anestetikum, konzervační činidla a pufrovací látky. Pro zvýšení stability může být přípravek po naplnění do lahvičky zmrazen a voda odstraněna ve vakuu.

Parenterální suspenze jsou připravovány v zásadě stejným způsobem, s tím rozdílem, že sloučenina je místo rozpuštění ve vehikulu suspendována a před suspendací ve sterilním vehikulu je sterilizována vystavením ethylenoxidu. K usnadnění rovnoměrné distribuce sloučeniny podle tohoto vynálezu se do přípravku výhodně přidá surfaktant nebo zvlhčovaadlo.

Podle obvyklé praxe budou přípravky obvykle doprovázeny psanými nebo tištěnými pokyny týkajícími se užití k medicínské léčbě.

Tento vynález tudíž dále poskytuje farmaceutický prostředek pro použití k léčbě a/nebo profylaxi úzkosti, manie, deprese, panických poruch a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny, poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulzivních poruch (OCD), neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiálního rytmu, nespavosti a narkolepsie), tiků (například syndromu Gilles de la Tourette), úrazových poškození mozku, tinnitu, neuralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatických bolestí, bolestí zubů, nádorových bolestí, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodisthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti (spasticity), poruch funkce temporomandibulárního skloubení a amyotrofické laterální sklerózy (ALS), který obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jejich solvát a farmaceuticky přijatelný nosič.

Předkládaný vynález také skýtá způsob léčby a/nebo profylaxe úzkosti, manie, deprese, panických poruch

a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny, poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulzivních poruch (OCD), neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiálního rytmu, nespavosti a narkolepsie), tiků (například syndromu Gilles de la Tourette), úrazových poškození mozku, tinnitu, neuralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatických bolestí, bolestí zubů, nádorových bolestí, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodisthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti (spasticity), poruch funkce temporomandibulárního skloubení a amyotrofické laterální sklerózy (ALS), zahrnující podávání účinného nebo profylaktického množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu trpícímu, který to potřebuje.

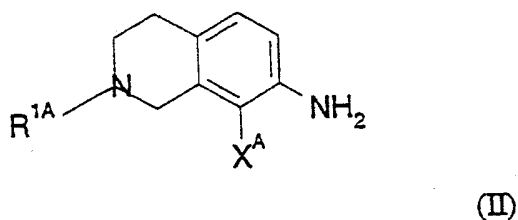
V dalším aspektu vynález poskytuje použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu k výrobě léčiva k léčbě a/nebo profylaxi úzkosti, manie, deprese, panických poruch a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny, poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako

jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulzivních poruch (OCD), neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiálního rytmu, nespavosti a narkolepsie), tiků (například syndromu Giles de la Tourette), úrazových poškození mozku, tinnitu, neuralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatických bolestí, bolestí zubů, nádorových bolestí, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodisthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti (spasticity), poruch funkce temporomandibulárního kloubu a amyotrofické laterální sklerózy (ALS).

V dalším aspektu vynález skýtá použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu jako léčivé látky zvláště k léčbě a/nebo profylaxi úzkosti, manie, deprese, panických poruch a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny, poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulzivních poruch (OCD), neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku (včetně poruch cirkadiálního rytmu, nespavosti a narkolepsie), tiků (například syndromu Giles de la Tourette), úrazových poškození mozku, tinnitu, neu-

ralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatických bolestí, bolestí zubů, nádorových bolestí, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodysthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza (MS) a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti (spasticity), poruch funkce temporomandibulárního zkloubení a amyotrofické laterální sklerózy (ALS).

Dalším aspektem vynálezu je způsob přípravy shora popsané sloučenin obecného vzorce (I), který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (II)

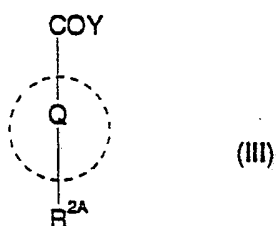


ve kterém

R^{1A} a R^1 mají význam definovaný pro vzorec (I) nebo skupina přeměnitelná R^1 a

X^A je X definovaný v patentovém nároku 1 nebo skupina přeměnitelná na X

se sloučeninou obecného vzorce (III)



ve kterém

Q má význam definovaný u obecného vzorce (I)

Y je chlor nebo hydroxylová skupina a

skupiny R^{2A} jsou nezávisle R^2 jak byl definován pro
vzorec (I) nebo skupiny přeměnitelné na R^2 ,

a kde je to požadováno, přemění se skupina X^A , R^{1A} nebo R^{2A} na skupinu X, R^1 nebo R^2 , přemění se jedna skupina X, R^1 nebo R^2 na jinou skupinu X, R^1 nebo R^2 , přemění se sůl produktu na volnou bázi nebo jinou farmaceuticky přijatelnou sůl nebo se přemění produkt ve formě volné báze na farmaceuticky přijatelnou sůl.

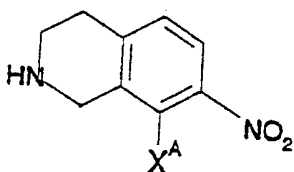
Mohou se využít obvyklé podmínky pro kondenzaci aminů s karboxylovými kyselinami nebo jejich aktivními deriváty, jako jsou chloridy. Například mohou se nechat reagovat amidy a kyseliny za přítomnosti směsi ethyl(dimethylaminopropyl)karbodiimid/hydroxybenzotriazol ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylformamid, a aminy a chloridy kyselin se mohou spolu nechat reagovat ve vhodném rozpouštědle, jako je ethylacetat nebo dichlormethan, případně za přítomnosti báze, jako je triethylamin.

Reakce sloučeniny obecného vzorce (III), která je chloridem kyseliny ($Y = Cl$), vede obvykle k tvorbě hydrochloridové soli sloučeniny obecného vzorce (I). Hydrochloridová sůl se může také získat profukováním roztoku volné báze plynným chlorovodíkem nebo přidáním roztoku chlorovodíku v etheru.

Přeměny skupiny R^{1A} nebo R^{2A} na skupinu R^1 nebo R^2

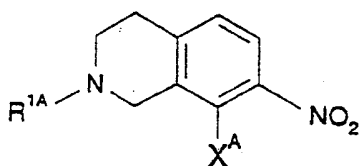
se typicky objevují pokud během shora uvedené kodenzační reakce nebo během přípravy reaktantů podle níže popsanych postupů vznikne potřeba ochranné skupiny. Interkonverze jedné skupiny R^1 nebo R^2 na jinou nastává typicky pokud je jedna sloučenina obecného vzorce (I) použita jako intermediární prekursor jiné sloučeniny obecného vzorce (I) nebo pokud je na konci syntetické sekvence snazší zanést více komplexů nebo reaktivních substituentů.

Sloučeniny obecného vzorce (II) mohou být připraveny z nitrotetrahydroisochinolinu obecného vzorce (IV)



(IV)

reakcí se sloučeninou $R^{1A}Z$, ve které Z je odštěpitelná skupina, jako je halogen, zvláště jod, nebo tosylát, k získání meziprojektu obecného vzorce (V)



(V)

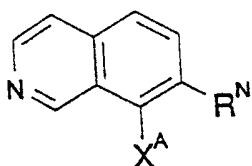
který může být hydrogenován, například za použití buď chloridu cínatého a kyseliny chlorovodíkové nebo vodíku a palladiového katalyzátoru na aktivním uhlí, čímž se získá aminotetrahydroisochinolin obecného vzorce (II).

Pokud je zamýšleno, aby skupinou R^{1A} byla

methylová skupina, může se sloučenina obecného vzorce (IV) také nechat reagovat s kyselinou mravenčí a formaldehydem, aby se zavedla N-methylová skupina.

Nitrotetrahydroisochinolin obecného vzorce (IV), ve kterém X^A je vodík, se může připravit hydrolýzou 2-trifluoracetyl-7-nitrotetrahydroisochinolinu získaného reakcí N-(nitrofenyl)ethyltrifluoracetamidu a paraformaldehydu v kyselém prostředí za použití postupu popsáno Stokkerem, Tet. Lett., 37, 5453 (1996). N-(Nitrofenyl)-ethyltrifluoracetamidy se mohou připravit ze snadno dostupných materiálů reakcí anhydridu kyseliny trifluoroctové s lutidinem a hydrochloridem nitrofenethylaminu, jak je ilustrováno v popisech uvedených dále.

Sloučeniny obecného vzorce (II) se také mohou připravit z odpovídajícího aminoisochinolinu (nebo jeho nitroanalogu) obecného vzorce (VI)

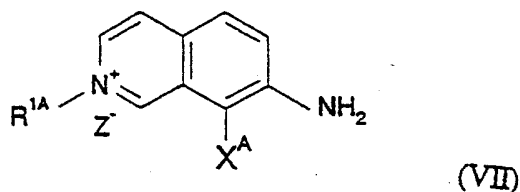


(VI)

ve kterém

R^N je NH_2 nebo NO_2 ,

reakcí se sloučeninou $R^{1A}Z$, ve které Z je odštěpitelná skupina, jako je halogen, zvláště jod, nebo tosylát, k získání meziprojektu obecného vzorce (VII)



který může být redukován, například za použití buď borohydridu sodného, nebo hydrogenován, například za použití vodíku a palladiového katalyzátoru na aktivním uhlí, čímž se získá tetrahydroisochinolin obecného vzorce (II). Pokud se sloučenina obecného vzorce (VII) nahradí nitroisochinolinem, převede se nitroskupina na amino-skupinu v hydrogenačním kroku.

Pokud zamýšlený R^1 je vodík, je obvykle výhodné chránit atom dusíku na tetrahydroisochinolinu nebo isochinolinu před kondenzačním krokem, který vytvoří karboxamid obecného vzorce (I), například terc.-butoxykarbonylovou skupinou nebo trifluoracetylovou skupinou. Odstranění chránicí skupiny ze sloučeniny se provede za standardních podmínek, například za použití směsi kyseliny trifluorocetové/methylenchlorid nebo uhličitanu draselného ve vodném methanolu.

Aminoisochinoliny a nitroisochinoliny obecného vzorce (VI) a použitá reagentia jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny z komerčně dostupných materiálů za použití běžných postupů popsaných v literatuře.

Substituentem X^A může být skupina X, která je již přítomna na komerčně dostupných výchozích materiálech použitelných ve výše uvedených postupech. Pokud je substi-

tuentem X^A skupina přeměnitelná na substituent X, potom může být substituent X zaveden během jakéhokoli z postupů uvedených výše, například obvyklou substitucí aromatického kruhu sloučenin obecného vzorce (IV), (V) nebo (VII). Nejvhodněji je substituent X jako halogen zaveden do sloučeniny obecného vzorce (II), ve kterém X^A je vodík. Například X jako halogen může být včleněn reakcí s halogensukcinimidem, jak je ilustrováno v popisech uvedených níže. Jako další příklad, X jako alkyl může být zaveden reakcí sloučeniny obecného vzorce (II), ve kterém X je brom, s alkylstannatem, jak je ilustrováno v popisech a příkladech uvedených dále. Sloučenina obecného vzorce (II), ve kterém X je brom se může získat halogenací aminotetrahydroisochinolinu obecného vzorce (II), ve kterém X^A je vodík, pomocí NBS, opět za použití postupů ilustrovaných v popisech uvedených dále.

Sloučeniny obecného vzorce (III) se mohou připravovat další substitucí komerčně dostupné kyseliny benzoové nebo derivátů kyseliny thiofenkarboxylové za použití obvyklých postupů nebo oxidací odpovídajících substituovaných benzylalkoholů. Benzoové kyseliny mohou být alternativně připraveny z odpovídajícím způsobem substituovaných fenolů, například tvorbou acetátu, přeměnou na acetofenon a poté na požadovanou kyselinu. Příklady těchto postupů jsou dokumentovány ve WO 98/41507 a WO 98/41508.

Shora popsané meziprodukty, které jsou novými sloučeninami, tvoří rovněž součást tohoto vynálezu.

Příprava sloučenin podle tohoto vynálezu je dále ilustrována následujícími popisy a příklady. Užitečnost sloučenin podle tohoto vynálezu popisuje oddíl farmakolo-

gická data, který následuje za příklady.

Příklady provedení vynálezu

Popis 1

N-2-(4-Nitrofenyl)ethyl-trifluoracetamid

Roztok anhydridu kyseliny trifluoroctové (10,6 ml) v dichlormethanu (100 ml) se po kapkách přidá k míchanému roztoku 2,6-lutidinu (17,44 ml) a hydrochloridu 4-nitrofenethylaminu (15,2 g, 75 mmol) při 0 °C. Směs se míchá při 25 °C přes noc pod atmosférou argonu a potom se promyje ředěnou kyselinou citrónovou (2x), roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Materiál v organické fázi poskytne sloučeninu D1 pojmenovanou v záhlaví jako světle žlutou tuhou látku (19,04 g).

Popis 2

7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluoracetylisoquinolin

Sloučenina D1 (2,26 g, 9,15 mmol) a para-formaldehyd (0,45g, 14,4 mmol) v kyselině octové (10 ml) a koncentrované kyselině sírové (15 ml) se míchají při 25 °C 20 hodin podle postupu z G.E. Stokker., Tet. Lett., 37, 5453 (1996). Zpracováním se získá sloučenina D2 pojmenovaná v záhlaví jako bílá tuhá látka (2,17 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3,10 (2H, m), 3,92 (2H, m), 4,85 + 4,92 (2H, 2 x s), 7,38 (1H, t), 8,10 (2H, m), m/z (EI): 274 (M^+).

Popis 3

7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Sloučenina D2 (17,22 g, 63 mmol) se hydrolyzuje při teplotě místnosti za použití roztoku uhličitanu draselného (46,6 g) v 10% vodném methanolu (660 ml). Zpracování s dichlormethanem poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (11 g).

Popis 3

7-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluoracetyliso-
chinolin

7-Nitrosloučenina D2 (0,99 g, 3,6 mmol) v ethanolu (50 ml) se 4 hodiny hydrogenuje na 10% palladiu na uhlí (450 mg) při atmosférickém tlaku. Katalyzátor se odstraní filtrací na podložce z rozsivkové zeminy (Celite) a odpaření ve vakuu poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví jako bílou tuhou látku (840 mg).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,84 (2H, t), 3,23 (2H, široký s), 3,82 (2H, m), 4,66 (2H, d, omezená rotace okolo C-1), 6,47 (1H, m), 6,57 (1H, m), 6,96 (1H, m).

Popis 4

7-Amino-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluoracetyliso-
chinolin

K roztoku aminu D3 (1,00 g) v acetonitrilu (20 ml) se přidá N-chlorsukcinimid (0,60 g) a roztok se 6 dní míchá při teplotě místnosti. Roztok se naředí ethyl-

acetatem, promyje se vodou a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci (silikagel, dichlormethan, potom 2% methanol/dichlormethan) k získání 7-amino-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluoracetyl-isoquinolinu (0,72 g) jako světle žluté tuhé látky.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,85 (2H, m), 3,83 (2H, dt, omezená rotace amidu), 4,76 (2H, s), 6,68 (1H, m) a 6,89 (1H, m).

Popis 5

7-Amino-8-brom-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluoracetylisoquinolin

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,27g) se připraví z aminu D3 (0,24 g) a N-bromsukcinimidu (0,20 g) podle postupu v popisu 4.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,85 (2H, m), 3,76 - 3,87 (2H, m, omezená rotace amidu), 4,72 (2H, d v důsledku omezené rotace amidu), 6,68 (1H, m) a 6,93 (1H, m).

Příprava 1

Kyselina 3-brom-4-ethoxybenzoová

K roztoku kyseliny 4-ethoxybenzoové (3,6 g, 0,022 mol) v chloroformu (60 ml) se po kapkách přidá brom (1,13 ml, 0,022 mol) v chloroformu (20 ml). Po celonočním míchání při teplotě místnosti se sraženina odfiltruje a

vysuší k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bílé tuhé látky.

^1H NMR (DMSO- D_6) δ : 1,45 (3H, t, $J = 7$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,98 (1H, dd, $J = 2,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Příprava 2

Kyselina 4-methoxy-3-trifluormethylbenzoová

Methylester kyseliny 3-brom-4-ethoxybenzoové (1,4 g, 5,4 mmol) v DMF (25 ml) a toluenu (8 ml) se pod atmosférou argonu vystaví působení trifluoracetatu draselného (1,53 g, 10,1 mmol) a jodidu měďného (2,1 g, 10,9 mmol). Směs se zahřívá na 170 °C, přičemž se odstraňuje voda (pomocí Dean/Starkova nástavce) a potom přes noc při 155 °C. Směs se nechá vychladnout, vlije se do etheru a vody a zfiltruje se přes křemelinový filtr. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu k získání hnědé tuhé látky. Chromatografií na silikagelu (Kieselgelu 60) směsí 1:1 ether/benzín se získá tuhá látka, která se hydrolyzuje směsí 1:1 methanolickeý:vodný NaOH (50 ml) při 50 °C. Zpracování poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví jako bílou tuhous látku (1 g).

^1H NMR (DMSO- D_6) δ : 3,78 (3H, s), 7,18 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 2,9$ Hz), 12,70 - 13,10 (1H, široký signál, zaměnitelný).

Příprava 3

4-Methoxy-3-trifluormethylbenzoylchlorid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví se připraví z kyseliny 4-methoxy-3-trifluormethylbenzoové s oxalylchloridem a DMF v chloroformu při teplotě místnosti (D. Levin, Chem. Br., 20, (1977)), poté následuje odpaření ve vakuu.

Příprava 4

Kyselina 3-chlor-4-ethoxybenzoová

^1H NMR (DMSO- D_6) δ : 1,39 (3H, t, $J = 7$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,87 (2H, m).

Příprava 5

Methyl-(3-brom-4-isopropoxybenzoat)

Methyl-(3-brom-4-hydroxybenzoat) (2,5 g, 10,8 mmol) v DMF (35 ml) se vystaví působení uhličitanu draselného (3,0 g, 21,6 mmol), 2-jodpropanu (2,76 g, 21,6 mmol) a potom se 48 hodin míchá při 25 °C. Zpracování s ethylacetatem poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví (3,0 g).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (6H, d, $J = 7$ Hz), 3,89 (3H, s), 4,66 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,93 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Příprava 6

Methyl-(3-acetyl-4-isopropoxybenzoat)

Bromester P5 (2,5 g, 8,3 mmol) v suchém dioxanu (30 ml) se vystaví působení (1-ethoxyvinyl)tributylcínu (3,58 g, 9,9 mmol) a poté tetrakistrifenylfosfin-palladia(0) (0,48 g, 0,4 mmol) a 18 hodin se zahřívá na 100 °C. Po ochlazení se směs okyselí a zpracování za vodných podmínek a extrakce ethylacetatem poskytne zabarvený olej (5,6 g). Blesková chromatografie na silikagelu (Kieselgelu 60) (hexan do 20% EtAc/hexan) poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví jako žlutý olej (2,3 g).

Příprava 7

Kyselina 3-acetyl-4-isopropoxybenzoová

Zmýdelnění esteru P6 (2,3 g) poskytne sloučeninu pojmenovanou v záhlaví jako bílou tuhou látku (1,3 g).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 (6H, d, $J=7$ Hz), 2,63 (3H, s), 4,80 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Příprava 8

Kyselina 3-acetyl-4-ethoxybenzoová

Připraví se podobným způsobem jako v přípravách 6 a 7.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,53 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,65 (3H, s), 4,23 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 2$ Hz).

Příklad 1

N-(8-Chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamid

K roztoku aminu P4 (0,28 g) v tetrahydrofuranu (5 ml) obsahujícím triethylamin (0,21 ml) se přidá 3-brom-4-ethoxybenzoylchlorid (0,37 g) v tetrahydrofuranu (7 ml). Směs se míchá přes noc, rozdělí se mezi ethylacetat a vodu a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, a gradient ethylacetate/hexan) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví jako bezbarvé tuhé látky (0,31 g) po spojení příslušných frakcí.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t), 2,98 (2H, m), 3,85 (2H, dt, omezená rotace amidu), 4,11 (2H, q), 4,80 (2H, d v důsledku omezené rotace amidu) 6,98 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,84 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,28 (1H, m) a 8,39 (1H, d), m/z (API): 507 (MH^+ , 100 %).

Příklad 2

N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamid

Roztok N-(8-chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamidu (0,28 g) ve směsi methanol/voda (5 ml 9:1) se vystaví působení uhličitanu draselného (0,38 g) a 12 hodin se míchá. Směs se naředí dichlormethanem a promyje se vodou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo

se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje (silikagel, eluent dichloromethan/methanol/amoniak až 9:1:0,1) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,18 g) jako bezbarvé tuhé látky.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,52 (3H, t), 2,79 (2H, t), 3,11 (2H, t), 4,04 (2H, s), 4,20 (2H, q), 6,96 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$), 7,09 (1H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,84 (1H, dd, $J = 8,5, 2\text{ Hz}$), 8,13 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 8,26 - 8,29 (2H, m), m/z (API): 409, 411 (MH^+ , 100 %).

Příklad 3

N-(8-Chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamid

Roztok N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamid (0,12 g) ve 37% vodném formaldehydu (0,63 ml) a kyselině mravenčí (0,34 ml) a se 3 hodiny míchá při 80 °C. Přidá se tuhý hydroxid sodný, aby se roztok neutralizoval, a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,11 g).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,52 (3H, t), 2,52 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,93 (2H, t), 3,61 (2H, s), 4,18 (2H, q), 6,96 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$), 7,10 (1H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,84 (1H, dd, $J = 8,5, 2\text{ Hz}$), 8,13 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 8,25 - 8,28 (2H, m), m/z (API): 423, 425 (MH^+ , 100 %).

Příklad 4

N-(8-Chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,32 g) se připraví z aminu D4 (0,28 g) a 4-methoxy-3-trifluor-methylbenzoylchloridu (0,33 g) podle postupu z příkladu 1.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,99 (2H, m), 3,85 (2H, dt, omezená rotace amidu), 4,81 (2H, d v důsledku omezené rotace amidu), 7,12 - 7,21 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,28 - 8,40 (2H, m), m/z (API): 481 (MH^+ , 100 %).

Příklad 5

N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,05 g) se připraví z N-(8-chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,29 g) podle postupu z příkladu 2.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,79 (2H, t), 3,11 (2H, t), 4,00 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,11 (2H, t), 8,09 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,26 (1H, d) a 8,31 (1H, široký s), m/z (API): 385 (MH^+ , 100 %).

Příklad 6

N-(8-Chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,13 g) se

připraví z N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,19 g) podle postupu z příkladu 3.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,53 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,61 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,12 (2H, d), 8,09 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,26 (1H, d) a 8,29 (1H, široký s),
m/z (API): 385 (MH^+ , 100 %).

Příklad 7

N-(8-Brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,32 g) se připraví z aminu D5 (0,22 g) a 4-methoxy-3-trifluormethylbenzoylchloridu (0,22 g) podle postupu z příkladu 1.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,94 - 3,01 (2H, m), 3,82 - 3,93 (2H, m, omezená rotace amidu), 4,01 (3H, s), 4,78 (2H, d, v důsledku omezené rotace amidu) 6,95 (1H, d), 7,14 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,36 (1H, d) a 8,39 (1H, s),
m/z (API): 524, 526 (MH^+ , 100 %).

Příklad 8

N-(8-Brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,12 g) se připraví z N-(8-brom-2-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

(0,24 g) podle postupu z příkladu 2.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,79 (2H, t), 3,11 (2H, t), 4,00 (5H, s), 7,13 (2H, dd), 8,10 (1H, dd, $J = 2,3$ a 8,7 Hz), 8,18 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) a 8,38 (1H, s), m/z (API): 429, 431 (MH^+ , 100 %).

Příklad 9

N-(8-Brom-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,08 g) se připraví z N-(8-brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,09 g) podle postupu z příkladu 3.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,53 (3H, s), 2,67 (2H, t), 2,94 (2H, t), 3,59 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,15 (2H, t), 8,11 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,25 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) a 8,37 (1H, s), m/z (API): 443, 445 (MH^+ , 100 %).

Příklad 10

N-(2,8-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

a) N-(8-Brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,25 g) se smíchá s chloridem lithným (0,06 g), tetramethylcínem (0,08 ml) a bis(trifenylfosfin)palladium(II) chloridem (0,025 g) v dimethylformamidu (5 ml) a směs se 24 hodin zahřívá na 100 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého

tlaku, zfiltruje (podložka z rozsivkové zeminy.- Celite) a filtrát se chromatografuje na sloupci (silikagel, eluentem je diethylether) k získání N-(8-methyl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluor-methylbenzamid (0,16 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,31 (3H, m), 2,95 - 2,99 (2H, m), 3,81 - 3,90 (2H, m), 4,07 (3H, s), 4,70, 4,73 (2H, s, v důsledku omezené rotace vyhlíží jako 2 singlety), 7,04 - 7,12 (2H, m), 7,41 - 7,47 (1H, m), 7,63 (1H, široký s), 8,08 - 8,11 (2H, m), m/z (API^+): 461 (MH^+).

b) N-(8-Methyl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,15 g) ve směsi methanol:2N hydroxid sodný (15 ml 2:1) se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Přidá se 2M kyselina chlorovodíková (4,5 ml) a rozpouštědlo (10 ml) se odpaří za sníženého tlaku. Zbývající rozpouštědlo se extrahuje dichloromethanem, organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku k získání N-(8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluor-methylbenzamid (0,08 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,31 (3H, m), 2,07 (3H, s), 2,80 (2H, t), 3,09 (2H, t), 3,95 (2H, s), 3,98 (3H, s), 6,98 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,69 (1H, široký s), 8,07 - 8,10 (2H, m), m/z (API^+): 365 (MH^+).

c) Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,03 g) se připraví z N-(8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,08 g) podle postupu z příkladu 3.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,01 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,95 (2H, t), 3,48 (2H, s), 3,99 (3H, s), 7,00 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,92 (1H, široký s), 8,08 (1H, široký s), 8,11 (1H, široký s), m/z (API^+): 379 (MH^+).

Příklad 11

N-(2-(2-Hydroxyethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

a) Směs N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu (0,192 g) a 2-bromethoxy-terc.-butyldimethylsilanu (0,24 g) se spojí v dimethylformamidu a 18 hodin se zahřívá na 80 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci (silikagel, směsi amoniak/methanol/dichlormethan jako eluenty) k získání N-(2-(2-terc.-butyldimethylsilyloxyethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu (0,09 g).

b) N-(2-(2-terc.-Butyldimethylsilyloxyethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,09 g) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přes noc vystaví působení tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1M, 0,16 ml) při teplotě místnosti. Reakční směs se naředí ethylacetatem, promyje se vodou, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje

na sloupci (silikagel, směsi amoniak/methanol/di-chlormethan jako eluenty) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,04 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,80 (4H, m), 2,91 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,75 (2H, t), 3,99 (3H, s), 7,11 (2H, dd), 8,07 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 8,25 (1H, d) a 8,32 (1H, široký s),
 m/z (API^+): 429 (MH^+).

Příklad 12

N-(2-Formyl-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Anhydrid kyseliny mravenčí (0,21 g) se přidá k N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,15 g) a dimethylamino-pyridinu (0,05 g) v dichlormethanu. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a zalije se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Organická fáze se oddělí a promyje se roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci (silikagel, směsi amoniak/methanol/dichlormethan jako eluent) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,10 g).

^1H NMR (d^6 -DMSO, 353 °K) δ : 3,79 a 2,90 (2H, t, rotamery), 3,68 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,55 a 4,62 (2H, s, rotamery), 7,23 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,44 (1H, d), 8,21, 8,27, 8,32 (3H, s), 10,20 (1H, s), m/z (API^+): 413 (MH^+).

Příklad 13

N-(8-Ethyl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

N-(8-Brom-2-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,525 g), chlorid lithný (0,127 g), tetraethylcín (0,47 g) a bis(trifenylfosfin)palladium(II) chlorid (0,04 g) se spojí v dimethylformamidu (10 ml) a směs se 20 hodin míchá pod atmosférou argonu při 120 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v dichlormethanu a zfiltruje se přes podložku z rozsivkové zeminy (Celite). Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci (silikagel, směsi ethylacetat/hexan) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,18 g) jako oleje.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t), 2,66 (2H, m), 2,99 (2H, m), 3,84 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,77 a 4,82 (2H, s, rotamery), 7,10 (2H, m), 7,62 (2H, m), 8,08 (2H, m), m/z (API⁺): 475 (MH⁺).

Příklad 14

N-(8-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

N-(8-Ethyl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,157 g) se rozpustí ve směsi methanol/voda (5:1, 6 ml), přidá se uhličitan draselný (0,228 g) a směs se přes noc míchá. Směs se rozdělí mezi dichloromethan a vodu, organická fáze se oddělí a rozpouštědlo se odstraní za

sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci (silikagel, směsi amoniak/methanol/dichlormethan jako eluent) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,97 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, t), 2,57 (2H, q), 2,82 (2H, t), 3,10 (2H, t), 3,99 (3H, s), 4,04 (2H, s), 7,00 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,62 (1H, široký s), 8,05 - 8,10 (2H, m), m/z (API^+): 379 (MH^+).

Příklad 15

N-(8-Ethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,08 g) se připraví z N-(8-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu (0,08 g) podle postupu z příkladu 3.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t), 2,56 (3H, s), 2,57 (2H, q), 2,68 (2H, t), 2,95 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,99 (3H, s), 7,04 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,59 (1H, s), 8,04 - 8,09 (2H, m), m/z (API^+): 393 (MH^+).

Příklad 16

N-(8-Chlor-2-methansulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,193 g) v dichlormethanu (10 ml) obsahujícím triethylamin (0,055 ml)

se vystaví působení methansulfonylchloridu (0,063 g) a směs se 48 hodin míchá. Přidá se voda a organická fáze se oddělí a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Odparek se trituruje diethyletherem k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,19 g).

^1H NMR (CDCl_3), δ : 2,91 (3H, s), 3,00 (2H, t), 3,56 (2H, t), 4,01 (3H, s), 4,48 (2H, s), 7,13 (1H, d), 7,23 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 8,16 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,35 (1H, d), m/z (API^+): 463 (MH^+).

Příklad 17

N-(8-Styryl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Směs N-(8-brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,525 g), octanu palladnatého (0,011 g), tris(o-tolyl)-fosfinu (0,03 g), triethylaminu (0,15 g) a styrenu (0,16 g) se spojí v acetonitrilu a 23 hodin se zahřívá ke zpětnému toku. Směs se ochladí, rozdělí mezi dichlor-methan/vodu, organická fáze se oddělí a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci (silikagel, směsi ethylacetate/hexan jako eluent) k poskytnutí sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,46 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,99 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,93, 4,01 (3H, s, rotamery), 4,75 (2H, m), 6,81 - 7,26 (4H, m), 7,39 - 7,53 (3H, m), 7,92 - 8,40 (4H, m), m/z (API^+): 549 (MH^+).

Příklad 18

N-(8-Styryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,08 g) se připraví z N-(8-styryl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,439 g) podle postupu z příkladu 2.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,83 (2H, t), 3,12 (2H, t), 3,93 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,77 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,30 - 7,50 (5H, m), 7,93 - 7,99 (2H, m), 8,16 (1H, d), 8,26 (1H, s), m/z (API^+): 453 (MH^+).

Příklad 19

Hydrochlorid N-(8-styryl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid

Sloučenina pojmenovaná v záhlaví (0,033 g) se připraví z N-(8-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid (0,068 g) podle postupu z příkladu 3. Volná báze se převede na hydrochloridovou sůl vystavením methanolického roztoku působení přebytku etherické HCl.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,46 (3H, s), 2,66 (2H, t), 2,95 (2H, t), 3,52 (2H, s), 3,93 (3H, s), 6,79 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,35 - 7,53 (5H, m), 7,93 - 7,98 (2H, m), 8,20 (1H, d), 8,25 (1H, s), m/z (API^+): 467 (MH^+).

Následující příklady se připraví za použití

způsobů popsaných u popisů, příprav a příkladů uvedených výše.

Příklad 20

N-(8-Brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-ethoxybenzamid

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,54 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,68 (3H, s), 2,98 (2H, m), 3,87 (2H, m, omezená rotace amidu), 4,25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,80 (2H, široký), 7,05 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,19 (1H, m), 8,04 (1H, d), 8,10 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz), 8,22 - 8,36 (2H, m) a 8,32 (1H, m), m/z (API): 537, 535 (MNa^+ , 100 %), 515, 513 (MH^+ , 10 %).

Příklad 21

N-(8-Brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-ethoxybenzamid

^1H NMR (250 MHz, $d_6\text{DMSO}$) δ : 1,46 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,60 (3H, s), 2,73 (2H, t), 2,93 (2H, t), 3,82 (2H, s), 4,26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,28 (2H, m), 8,15 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz), 8,26 (2H, s), 9,95 (1H, s), m/z (API): 419, 417 (MH^+ , 100 %).

Příklad 22

N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-fluor-4-methoxybenzamid

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,79 (2H, t), 3,11 (2H, t), 3,97

(3H, s), 4,05 (2H, s), 7,09 (2H, m), 7,68 (2H, m), 8,28 (2H, m), m/z (API): 335,1 (MH⁺, 100 %).

Příklad 23

N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-ethoxybenzamid

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 2,78 (2H, t), 3,10 (2H, t), 4,03 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,06 (1H, d), 7,77 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,31 (1H, s), m/z (API): 365,1 (MH⁺, 100 %).

Příklad 24

N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-methoxybenzamid

¹H NMR (250 MHz, d₆DMSO) δ: 2,70 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,83 (2H, s), 3,94 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz), 7,22 - 7,32 (2H, m), 8,02 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 2 Hz), 9,98 (1H, s), m/z (API): 397, 395 (MH⁺, 100 %).

Příklad 25

N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-ethoxybenzamid

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 1,54 (3H, t, J = 7 Hz), 2,68 (3H, s), 2,80 (2H, t), 3,12 (2H, t), 4,05 (2H, s), 4,24 (2H, q, J = 7 Hz), 7,07 (2H, m), 8,11 (1H, dd, J = 8,2

Hz), 8,25 (2H, m), 8,37 (1H, s), m/z (API): 373,2 (MH⁺, 100 %).

Příklad 26

N-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-isopropoxybenzamid

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (6H, d, J = 7 Hz), 2,66 (3H, s), 2,78 (2H, t), 3,10 (2H, t), 4,04 (2H, s), 4,80 (1H, sep., J = 7 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2 Hz), 8,39 (1H, s), m/z (API): 409 (MNa⁺, 100 %), 387 (MH⁺, 18 %).

Farmakologická data

1. Způsob vazebné studie

Dokument WO 92/22293 (SmithKline Beecham) popisuje sloučeniny, které mají antikonvulzivní účinky, zahrnující mimo jiné sloučeninu trans-(+)-6-acetyl-4S-(4-fluorbenzoylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3R-ol (dále jen "sloučenina A"). Bylo zjištěno, že sloučeniny z WO 92/22293 se váží na nový receptor, který lze získat ze tkáně předního mozku krysa, jak je popsáno ve WO 96/18650 (SmithKline Beecham). Afinity testovaných sloučenin k novému receptorovému místu se posuzuje následujícím způsobem.

Metodika

Z krysa se získá veškerá tkáň předního mozku.

Tkáň se nejprve homogenizuje v pufru (obvykle 50mM Tris/HCl, pH 7,4). Homogenizovaná tkáň se promyje odstředěním a resuspenduje v témže pufru, poté se až do použití skladuje za teploty -70°C .

K provedení způsobu vazebné radioligandové studie se shora uvedeným způsobem připravené alikvoty tkáně (obvykle v koncentraci 1 až 2 mg proteinu/ml) smíchají s alikvoty [^3H]-sloučeniny A rozpuštěné v pufru. Výsledná koncentrace [^3H]-sloučeniny A ve směsi je obvykle 20 nM. Směs se inkubuje za teploty místnosti po dobu 1 h. [^3H]-Sloučenina A navázaná na tkáň se poté filtrací přes filtry ze skleněných vláken Whatman GF/B oddělí od nenávané [^3H]-sloučeniny A. Filtry se potom urychleně propláchnou ledově studeným pufrem. Míra radioaktivity navázané na tkáň zachycenou na filtrech se měří přidáním kapalného scintilačního koktejlu na filtry a následným čítáním na měřidle scintilace kapalin.

K určení množství "specificky" vázané [^3H]-sloučeniny A se provádějí paralelní studie, jak bylo uvedeno výše, ve kterých je [^3H]-sloučenina A dohromady inkubována s tkání za přítomnosti neznačené sloučeniny A (obvykle 3 μM). Množství vázané [^3H]-sloučeniny A, které zůstane za přítomnosti neznačené sloučeniny, je definováno jako "necificky" vázané. Toto množství se odečte od celkového množství vázající [^3H]-sloučeniny A (t.j. přítomné za nepřítomnosti neznačené sloučeniny), k získání množství specificky vázané [^3H]-sloučeniny A na nových místech.

Afinitu vazby testovaných sloučenin k novým místům lze odhadnout společnou inkubací [^3H]-sloučeniny A a tkáně v přítomnosti řady koncentrací testované sloučeniny.

Pokles hladiny specificky navázané [^3H]-sloučeniny A jako důsledek kompetice při vzrůstajících koncentracích testované sloučeniny se znázorňuje graficky a k odhadu afinity sloučeniny ve vyjádření pK_i hodnot se použije nelineární regresní analýza výsledné křivky.

Výsledky

Sloučeniny podle tohoto vynálezu byly v testu aktivní, přičemž hodnoty pK_i byly vyšší, než 6. Například sloučeniny z příkladů 2, 3, 5, 6, 8 až 12, 14, 15, 18 a 19 měly hodnoty pK_i vyšší než 7.

2. MEST test

Test maximálního prahu elektrošokových záchvatů (MEST) na hlodavcích je obzvláště citlivý k detekci potenciálních antikonvulzních vlastností¹. V tomto modelu antikonvulsivní látky prahové hodnoty elektricky indukovaných záchvatů zvyšují, zatímco prokonvulziva prahové hodnoty záchvatů snižují.

Metodika modelu na myších

Myši (dosud nepoužití samci, Charles River, kmen U.K. CD - 1, hmotnost 25 až 30 g) se náhodně přiřadí do skupin po 10 až 20 a orálně a intraperitoneálně se jim podávají dávky o objemu 10 ml/kg s různými dávkami sloučeniny (od 0,3 do 300 mg/kg) nebo vehikulum. Po 30 nebo 60 min po podání dávky se myši podrobí prostřednictvím rohovkových elektrod jednomu elektrošoku (0,1 s, 50 Hz, ve formě sinusové vlny). Střední proud a směrodatná odchylka vyžadované k indukci tonických záchvatů u 50 % myší (CC_{50}) u

určité léčené skupiny se určí "up and down" metodou podle Dixona a Mooda (1948)². Statistické srovnání mezi skupinami ošetřenými vehikulem a léčivem se provede použitím metody, kterou popsal Litchfield a Wilcoxon (1949)³.

U kontrolních zvířat je CC_{50} obvykle 14 až 18 mA. Proto se první zvíře z kontrolní skupiny podrobí elektrickému proudu 16 mA. Pokud se tonický záchvat nedostaví, proud je pro následující myš zvýšen. Pokud se tonická konvulze objeví, pak je proud snížen a to se provádí do té doby, než jsou všechna zvířata ve skupině otestována.

Studie jsou prováděny pomocí generátoru Hugo Sachs Constant Current Shock s celkovým proměnlivým nastavením hladin šoků od 0 do 300 mA, přičemž se obvykle používají jednotlivé stupně po 2 mA.

Výsledky

Sloučeniny podle tohoto vynálezu dávkované perorálně po 10 mg/kg jako suspenze v methylcelulóze a testované 1 h po podání dávky ukazují vzestup prahu záchvatu.

Metodika modelu na krysách

Práh maximálních elektrošokových záchvatů (extenze zadních končetin) u samců krys (Sprague Dawley, 80 až 150 g, 6 týdnů staří) se určí pomocí stimulátoru Hugo Sachs Elektronik, který produkuje konstantní proud (trvání 0,3 s, od 1 do 300 mA, po 5 až 20 mA stupních). Postup je podobný jako ten, který byl nastíněn výše pro myši a detailně jej publikoval Upton a kol.⁴.

Spočítá se procento zvýšení nebo snížení CC_{50} pro každou skupinu ve srovnání s kontrolní skupinou.

Léčiva jsou suspendována v 1% methylceluloze.

Výsledky

Při perorálních dávkách 2 mg/kg po 2h vykázaly sloučeniny z příkladů 2, 3, 5, 6, 8 a 9 statisticky významné nárůsty 120 %, 160 %, 320 %, 260 %, 400 % respektive 340 %.

Literatura

1. W. Loscher a D. Schmidt, *Epilepsy Res.*, 2, 145 - 181 (1988).
2. W.J. Dixon a A.M. Mood, *J. Amer. Stat. Assn.*, 43, 109 - 126 (1948).
3. J.T. Litchfield a F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 96, 99 - 113 (1949).
4. N. Upton, T.P. Blackburn, C.A. Campell, D. Cooper, M.L. Evans, H.J. Herdon, P.D. King, A.M. Ray, T.O. Stean, W.N. Chan, J.M. Evans a M. Thompson, *B. J. Pharmacol.*, 121, 1679 - 1686 (1997).

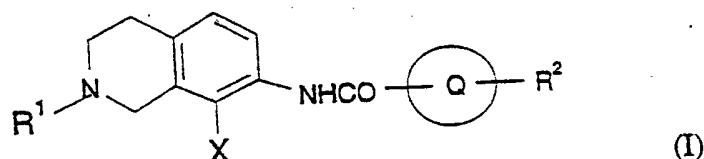
28.08.00

2000-2221

- 50 -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelná sůl:



ve kterém

Q je monocyklický nebo bicyklický arylový nebo heteroarylový kruh,

R¹ je vodík, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (popřípadě substituovaná hydroxyskupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku), alkenylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; alkyl-CO-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, formyl, skupina vzorce CF₃CO- nebo alkyl-SO₂-skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,

R² je vodík nebo až tři substituenty vybrané z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, azidoskupiny, skupiny vzorce CF₃O-, skupiny vzorce CF₃S-, skupiny vzorce CF₃CO-, trifluormethyldiazirinylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy

uhlíku, cykloalkylalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-O-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-CO-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkyl-O-skupiny s 3 až 6 atomy uhlíku, cycloalkyl-CO-skupiny s 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části, cykloalkylalkyl-O-skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylalkyl-CO-skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenyllové skupiny, fenoxyskupiny, benzyloxyskupiny, benzoylové skupiny, fenylalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyl-S-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl-SO₂-skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, (alkyl)₂-NSO₂-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-NHSO₂-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, (alkyl)₂NCO-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkyl-NHCO-skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, skupiny vzorce CONH₂-, CF₃SO₂-, alkenylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupina vzorce -NR³R⁴,

ve které R³ je vodík nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a

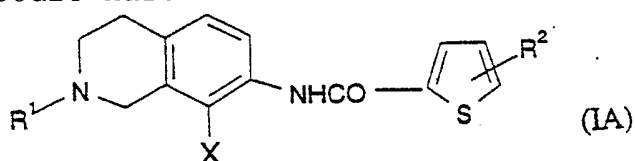
R⁴ je vodík, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, -CO₂-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo

-CO-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

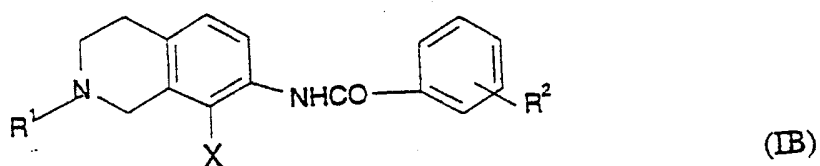
nebo dvě R^2 skupiny spolu tvořící karbocyklický kruh, který je nasycený nebo nenasycený a nesubstituován nebo substituován hydroxylovou skupinou nebo oxoskupinou, a

X je halogen, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, případně substituovaná fenylem.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (IA)



3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce (IB)



4. Sloučeniny podle nároků 1, 2 nebo 3, ve kterých

R^1 je vodík, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, hydroxyethylová skupina, formylová skupina, acetylová skupina, trifluoracetylová skupina nebo methansulfonylová skupina,

R^2 je vodík nebo jedna či více skupin zahrnujících methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isopropylovou skupinu, terc.-butylovou skupinu, fenyllovou skupinu, methoxyskupinu, ethoxysku-

pinu, isopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu, cyklopropylmethoxyskupinu, fenoxyskupinu, benzylloxyskupinu, aminoskupinu, acetylaminoskupinu, nitroskupinu, azidoskupinu, kyanoskupinu, brom, chlor, fluor, jod, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, pivaloylovou skupinu, isobutyroylovou skupinu, benzoylovou skupinu, jodbenzoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, perfluorethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu, trifluoracetylovou skupinu, trifluormethyldiazirinylovou skupinu, methansulfonylovou skupinu, n-propylsulfonylovou skupinu, isopropylsulfonylovou skupinu a dimethylsulfamoylovou skupinu a skupinu CF_3SO_2 nebo

dvě skupiny R^2 tvoří benzenový, cyklopentanový nebo cyklopentanonový kruh,

X je methylová skupina, ethylová skupina, chlor, brom, jod, fluor nebo fenylethenylová skupina.

6. Sloučenina obecného vzorce (I), zvolená z:

N-(8-chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamid,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-bromo-4-ethoxybenzamid,

N-(8-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-ethoxybenzamid,

N-(8-chlor-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamid,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-
-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-chlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-
-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-
-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-
-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-brom-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-
-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(2,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-
-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(2-(2-hydroxyethyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochino-
lin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(2-formyl-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-
-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-ethyl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-
-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-
-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-ethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-
-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-chlor-2-methansulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-styryl-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

hydrochlorid N-(8-styryl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-4-methoxy-3-trifluormethylbenzamidu,

N-(8-brom-2-trifluoracetyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-ethoxybenzamidu,

N-(8-brom-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-ethoxybenzamidu,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-fluor-4-methoxybenzamidu,

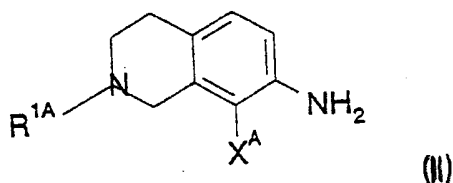
N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-chlor-4-ethoxybenzamidu,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-brom-4-methoxybenzamidu,

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-ethoxybenzamidu a

N-(8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yl)-3-acetyl-4-isopropoxybenzamidu.

7. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (II)

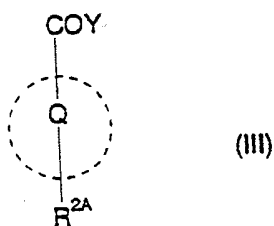


ve kterém

R^{1A} a R^1 mají význam definovaný pro vzorec (I) nebo skupina přeměnitelná R^1 a

X^A je X definovaný v nároku 1 nebo skupina přeměnitelná na X,

se sloučeninou obecného vzorce (III)



ve kterém

Q má význam definovaný u obecného vzorce (I)

Y je chlor nebo hydroxylová skupina a

skupiny R^{2A} jsou nezávisle R^2 jak byl definován pro vzorec (I) nebo skupiny přeměnitelné na R^2 ,

a kde je to požadováno, přemění se skupina X^A , R^{1A} nebo R^{2A}

na skupinu X , R^1 nebo R^2 , přemění se jedna skupina X , R^1 nebo R^2 na jinou skupinu X , R^1 nebo R^2 , přemění se sůl produktu na volnou bázi nebo jinou farmaceuticky přijatelnou sůl nebo se přemění produkt ve formě volné báze na farmaceuticky přijatelnou sůl.

8. Farmaceutický prostředek obzvláště pro použití v léčbě a/nebo profylaxi úzkosti, manie, deprese, panických poruch a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny, poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulsivních poruch neboli OCD, neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku, včetně poruch cirkadiálního rytmu, nespavosti a narkolepsie, tiků, například syndromu Gilles de la Tourette, úrazových poškození mozku, tinnitu, neuralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatických bolestí, bolestí zubů, nádorových bolestí, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodisthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza neboli MS a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti či spasticity, poruch funkce temporomandibulárního kloubu a amyotrofické laterální sklerózy neboli ALS, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 6, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát a farmaceuticky přijatelný nosič.

9. Způsob léčby a/nebo profylaxe úzkosti, manie, deprese,

panických poruch a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny, poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulzivních poruch neboli OCD, neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku, včetně poruch cirkadiálního rytmu, nespavosti a narkolepsie, tiků, například syndromu Gilles de la Tourette, úrazových poškození mozku, tinnitu, neuralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatických bolestí, bolestí zubů, nádorových bolestí, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodisthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza neboli MS a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti či spasticity, poruch funkce temporomandibulárního skloubení a amyotrofické laterální sklerózy neboli ALS, v y z n a č u j í c í s e t í m, že spočívá v podávání účinného nebo profylaktického množství sloučeniny obecného vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 6 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu trpícímu, který ji potřebuje.

10. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 6 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu k výrobě léčiva k léčbě a/nebo profylaxi úzkosti, manie, deprese, panických poruch a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny,

poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulzivních poruch neboli OCD, neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku, včetně poruch cirkadiálního rytmu, nespavosti a narkolepsie, tiků, například syndromu Gilles de la Tourette, úrazových poškození mozku, tinnitu, neuralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatických bolestí, bolestí zubů, nádorových bolestí, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodisthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza neboli MS a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti či spasticity, poruch funkce temporomandibulárního kloubu a amyotrofické laterální sklerózy neboli ALS.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 6 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu jako terapeutické látky, obzvláště k léčbě a/nebo profylaxi úzkosti, manie, deprese, panických poruch a/nebo agrese, poruch spojených se subarachnoidálním krvácením nebo nervového šoku, následků spojených s vysazením zneužívaných látek, jako jsou kokain, nikotin, alkohol a benzodiazepiny, poruch, které jsou léčitelné a/nebo v jejichž prevenci se uplatňují antikonvulzní látky, jako jsou epilepsie včetně posttraumatické epilepsie, Parkinsonova choroba, psychoza, migréna, mozková ischemie, Alzheimerova choroba a jiných degenerativních chorob jako Huntingdonovy chorey, schizofrenie, obsedantně kompulzivních poruch neboli OCD, neurologických deficitů spojených s AIDS, poruch spánku, včetně poruch cirkadián-

ního rytmu, nespavosti a narkolepsie, tiků, například syndromu Giles de la Tourette, úrazových poškození mozku, tinnitu, neuralgie, zvláště pak neuralgie trojklanného nervu, neuropatických bolestí, bolestí zubů, nádorových bolestí, nesprávné neuronální aktivity vedoucí k neurodisthesiím u nemocí jako diabetes, roztroušená skleróza neboli MS a nemoc motorických neuronů, ataxií, svalové ztuhlosti či spasticity, poruch funkce temporomandibulárního skloubení a amyotrofické laterální sklerózy neboli ALS.